Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr.med. H.A. Kühn

VERHALTEN VON PLASMA - ALDOSTERON, - CORTISOL UND - CORTICOSTERON UNTER DEM EINFLUSS VON FENOTEROL

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gerhard Proß

aus Hausham/Obb.

Würzburg, 8. August 1980

1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr.med. H.A. Kühn

VERHALTEN VON PLASMA - ALDOSTERON, - CORTISOL UND - CORTICOSTERON UNTER DEM EINFLUSS VON FENOTEROL

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gerhard Proß

aus Hausham/Obb.

Würzburg, 8. August 1980

Referent: Prof. Dr. med. H. Wernze

Korreferent: Prof. Dr. med. H.A. Kühn

Dekan: Prof. Dr. med. K.H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 29.1.1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

MEINEN LIEBEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0072

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
A	EINLEITUNG	1
B	METHODIK	3
	I. Charakterisierung des Krankengutes und Testbedingungen	3
	II. Analyseverfahren	3
	a) Corticosteronbestimmung im Plasma	3
	b) Cortisolbestimmung im Plasma	6
	c) Aldosteronbestimmung im Plasma	8
	d) Bestimmung von K^+- Konzentration im Plasma	12
C	ERGEBNISSE	13
	I. Aldosteron - Plasmaspiegel	13
	II. Cortisol - Plasmaspiegel	14
	III. Corticosteron - Plasmaspiegel	15
	IV. Plasmakaliumspiegel	16
D	DISKUSSION	19
E	ZUSAMMENFASSUNG	23
F	LITERATURVERZEICHNIS	I - VII

A. E I N L E I T U N G

Das $Beta_2$ - Mimetikum Fenoterol wird internistischerseits bei Asthma bronchiale und in der Geburtshilfe zur Wehenhemmung (Tokolyse) eingesetzt. Neben Tachykardien und Blutzuckeranstiegen sind vor allem Hypokaliämien als Nebenwirkung beschrieben worden (21, 25). Die Ursache der Serum - Kaliumveränderungen ist nicht genau geklärt. Diskutiert wird ein vermehrter Einstrom von K^+ - Ionen in die Zelle infolge des glykogenolytischen Effekts des Betamimetikums mit Blutzuckeranstieg und nachfolgender Zunahme der Insulininkretion (40). Als weitere Möglichkeit für den Abfall des Serum - Kaliums wurde ein direkter Effekt der Substanz an der Leberzelle diskutiert (6).

Stärkere Schwankungen des Serum - Kaliums lassen eine Auswirkung auf den Aldosteronplasmaspiegel erwarten, da Kalium neben Natrium, ACTH, zentralnervösen Einflüssen und Angiotensin die Aldosteronbiosynthese in der Nebennierenrinde reguliert (19, 20, 26, 34, 35, 36). Eine Kalium - Erniedrigung führt zu einer verminderten, umgekehrt eine Erhöhung des Serum - Kaliumspiegels zu einer gesteigerten Aldosteronbildung (32). Kalium soll nach in vitro - Versuchen auf einer frühen Stufe der Steroidbiosynthese eingreifen und die Bildung von Pregnenolon aus Cholesterin kontrollieren (32). Die Einflußnahme auf dieser Stufe der Biosynthese würde auch Veränderungen der Plasmaspiegel anderer Steroide wie Cortisol und Corticosteron erwarten lassen. Während die bisherigen Untersuchungsergebnisse der Auswirkungen von Kalium auf die Zona glomerulosa der Nebennierenrinde, der Bildungsstätte von Aldosteron, einheitlich sind, weichen die Befunde bezüglich der Kaliumwirkung auf die Cortisol - und Corticosteronproduktion der Zona fasciculata voneinander ab (12, 29, 31, 32).

In Anbetracht der angeführten Auswirkungen des $Beta_2$ - Mimetikums Fenoterol auf den Serum - Kaliumspiegel, soll-

ten deshalb in der folgenden Arbeit vergleichend die Veränderungen von Aldosteron, Cortisol und Corticosteron untersucht werden. Dabei konnte aus der klinischen Anwendungspraxis auf die Effekte des Pharmakons im Verlauf einer Dauer - Infusion, wie sie in der Geburtshilfe zur Wehenhemmung üblich ist, zurückgegriffen werden. Dies ermöglicht eine bessere Beurteilung durch Vergleichsbestimmungen vor und während der Anwendung der Substanz.[+)]

+) Herrn Dr. med. Kords, Universitäts - Frauenklinik Würzburg (Dir. Prof. Dr. K.H. Wulf), bin ich für die Überlassung der Plasmaproben zu großem Dank verpflichtet.

B. M E T H O D I K

I. Charakterisierung des Krankengutes und Testbedingungen

Untersucht wurden 9 nierengesunde Schwangere, die kurz vor der Entbindung standen. Die Testung erfolgte nach 8-stündiger Ruhelagerung zwischen 8.00 Uhr und 10.00 Uhr.

Fenoterol wurde mit einer Infusionspumpe intravenös in einer Dosis von 0,025 $\pm$ 0,006 µg/kg/min appliziert. Die Blutentnahme erfolgte bei 4 Patientinnen 10 Minuten vor und jeweils 20 Minuten, 40 Minuten, 60 Minuten und 80 Minuten nach Beginn der Infusionsbehandlung. Bei weiteren 5 Schwangeren erfolgten darüber hinaus Blutentnahmen zum Zeitpunkt 10 Minuten vor sowie 80 Minuten nach Beginn der Fenoterolbehandlung.

Das entnommene Blut wurde in heparinisierte Polypropylengläser gegeben und zur Plasmagewinnung 10 Minuten bei 4000 U/min und 4°C zentrifugiert, danach bis zur Bestimmung der Hormone bei -20°C konserviert.

II. Analyseverfahren

a) Corticosteronbestimmung im Plasma

1. Extraktion:

In Eis stehende 20 ml Zylindergläser wurde
2,00 ml Aqua bidest.
0,20 ml Plasma
0,05 ml 1,2 - ^{3}H - Corticosteron (2000 cpm/0,1 ml Fa. NEN) in 0,05 molarem Boratpuffer, pH 8,0 und 0,1 % Lysozym (Fa. Serva) und
3,00 ml Benzol (Fa. Merck) pipettiert, 1 Minute gevortext

und bei 4000 U/min für 10 Minuten bei 4 °C zentrifugiert. Der Überstand wurde in 50 ml Bechergläser pipettiert und bei Zimmertemperatur unter einem Abzug vollständig abgedampft. Nach Auflösung des getrockneten Rückstandes mit 10 ml 5 %igem Äthanol wurde das Becherglas 1 Minute gevortext. Davon wurden dann 0,5 ml in Plastikzählgläser (Fa. Zinsser) mit 10 ml Zählflüssigkeit (Rotiszint 22, Fa. Karl Roth KG) vermischt, um die Wiederfindungsrate der zugegebenen Radioaktivität zu bestimmen. Der Rest der Probelösungen wurde bei 4 °C für den Radioimmunoassay (RIA) aufbewahrt.

2. Radioimmunoassay:

Die Inkubationsansätze und die verwendeten Lösungen für den RIA sind in der Tabelle I aufgeführt. Als Inkubationsgläser verwendete man Polystyrolgläser (55 mm lang, Ø 12 mm) der Fa. Sarstedt. Nach Vortexen und 2-stündiger Inkubation bei 4 °C wurde 0,1 ml eines Kohle - Dextran - Gemisches zugesetzt. Dieses Gemisch wurde sodann gevortext, bei 4 °C 5 Minuten stehen gelassen und anschließend 10 Minuten bei 4000 U/min zentrifugiert. Daraufhin wurden 500 µl des klaren Überstandes mit einer Eppendorf - Pipette abgehoben und zusammen mit 10 ml der Zählflüssigkeit (Rotiszint 22 der Fa. Karl Roth KG) in verschließbaren Kunststoffzählbechern vermischt. Die Aktivitätsmessung erfolgte in einem β- Zähler der Fa. Packard (Modell 3398). Die spezifische Bindung lag bei 55,82 %, die unspezifische Bindung bei 5 %. Ein meßbarer Blankwert bei Verwendung von destilliertem Wasser oder von Puffer anstatt biologischer Proben konnte nicht gefunden werden.

Tabelle I (alle Zahlen in µl)

	zur Inkubation						nach Ink.
Glas	Borat-Lysozym-Puffer	Äthanol-lösung	Proben-lösung	Corticosteron-standard-lösung	Anti-körper-lösung	Radioaktivitäts-lösung	Kohle-Dextran-gemisch
U	500	100	./.	./.	./.	100	100
A	./.	100	./.	./.	500	100	100
C	600	100	./.	./.	./.	100	./.
Stand.-lösung	./.	./.	./.	100	500	100	100
Proben-lösung	./.	./.	100	./.	500	100	100

1. Borat-Lysozym-Puffer:
   0,05 molarer Boratpuffer, pH 8,0 und 0,1 % Lysozym (Fa. Serva)
2. 5 %ige Äthanollösung
3. Corticosteron-Standardlösung:
   5 / 10 / 20 / 40 / 80 / 100 / 200 / 400 / pg Corticosteron (Fa. Merck) pro 0,1 ml in Borat-Lysozym-Puffer
4. Antikörperlösung:
   Kaninchenantikörper (Prof. Vecsei, Heidelberg) in Borat - Lysozym - Puffer, Titer 1:100
5. Radioaktivitätslösung:
   1,2-^{3}H-Corticosteron, 3000 cpm (Fa. NEN) in Borat - Lysozym - Puffer
6. Kohle - Dextran - Gemisch:
   0,893 g Charcoal activated (Fa. Sigma) und 107,14 mg Dextran T-70 (Fa. Pharmacia) in 100 ml Borat - Lysozym - Puffer

b) Cortisolbestimmung im Plasma

1. Extraktion:

0,10 ml Plasma wurden mit
0,05 ml 1,2-^{3}H Cortisol (3000 cpm/0,1 ml, Fa. NEN) in 0,05 molaren Boratpuffer, pH 8,0 und 0,1 % Lysozym (Fa. Serva) und
0,7 ml Äthanol versetzt, eine Minute gevortext und bei 4000 U/min für 10 Minuten bei 4 °C zentrifugiert. Vom Überstand wurde 0,1 ml in 5 ml Bechergläser zusammen mit 1,9 ml Aqua dest. pipettiert, anschließend 1 Minute gevortext. Hieraus wurden 1 ml in Plastikzählgläsern (Fa. Zinsser) mit 10 ml Zählflüssigkeit (Rotiszint 22, Fa. Karl Roth KG) vermengt, um die Wiederfindungsrate der zugegebenen Radioaktivität zu ermitteln. Der Rest der Probelösungen wurde bei 4 °C für den RIA aufbewahrt.

2. Radioimmunoassay:

Die Inkubationsansätze und die verwendeten Lösungen für den RIA sind in der Tabelle II aufgeführt. Als Inkubationsgläser verwendete man Polystyrolgläser (55 mm lang, Ø 12 mm) der Fa. Sarstedt. Nach 4-stündiger Inkubation bei 4 °C setzten wir 0,1 ml einer Kohle - Dextran - Suspension zu. Der weitere Versuchsablauf ist unter a) beschrieben. Die spezifische Bindung lag bei 41 %, die unspezifische Bindung bei 3 %. Ein "Blankwert" bei Verwendung von destilliertem Wasser oder Pufferlösung anstatt biologischer Proben konnte nicht nachgewiesen werden.

Tabelle II (alle Zahlen in µl)

	zur Inkubation						nach Ink.
Glas	Borat-Lysozym-Puffer	Äthanol-lösung	Proben-lösung	Cortisol-standard-lösung	Anti-körper-lösung	Radioaktivitäts-lösung	Kohle-Dextran-gemisch
U	500	100	./.	./.	./.	100	100
A	./.	100	./.	./.	500	100	100
C	600	100	./.	./.	./.	100	100
Stand.-lösung	./.	./.	./.	100	500	100	./.
Proben-lösung	./.	./.	100	./.	500	100	100

1. Borat - Lysozym - Puffer:
   0,05 molarer Boratpuffer, pH 8,0 und 1,0 % Lysozym (Fa. Serva)
2. 5 %ige Äthanollösung
3. Cortisol - Standardlösung:
   5 / 10 / 20 / 40 / 80 / 100 / 200 / 400 / pg Cortisol (Fa. Merck) pro 0,1 ml in Borat - Lysozym - Puffer
4. Antikörperlösung:
   Kaninchenantikörper (Prof. Vecsei, Heidelberg) in Borat - Lysozym - Puffer, Titer 1:100
5. Radioaktivitätslösung:
   1,2-^{3}H-Cortisol, 3000 cpm (Fa. NEN) in Borat - Lysozym - Puffer
6. Kohle - Dextran - Gemisch:
   0,893 g Charcoal activated (Fa. Sigma) und 107,14 mg Dextran T-70 (Fa. Pharmacia) in 100 ml Borat - Lysozym - Puffer

c) Aldosteronbestimmung im Plasma

1. Extraktion und dünnschichtchromatographische (DC) Trennung

Die Aldosteronbestimmung erfolgte in Anlehnung an das Verfahren von Vecsei (41) mit einer laboreigenen Modifikation (28). In Polystyrolbecher (400 ml) (Fa. Sarstedt) wurden
3,0 ml Plasma mit
0,2 ml einer Lösung von 1,2-^{3}H-Aldosteron (2500 cpm Fa. NEN) in 0,05 molaren Boratpuffer pH 8,0 und 0,1 % Gammaglobulin versetzt. Dazu wurde
10 ml Aqua bidest. (Fa. Fresenius) und
150 ml Dichlormethan (Fa. Merck) gegeben.
Anschließend wurden die Becher mit einer Aluminiumfolie abgedeckt und eine Stunde zur Extraktion des freien Plasma-Aldosterons mit Magnetrührgeräten gerührt. Danach trennten wir die wässrige obere Phase ab, überführten die Dichlormethanphase in Herzkolben und dampften sie mit dem Rotationsverdampfer (Büchi) bei 40 ^{o}C im Vakkum zur Trockene ab. Der Rückstand wurde mit 1 mm^{3} einer Äthanol - Dichlormethan - Mischung (1:1 v/v) wiederaufgenommen und strichförmig mit selbst hergestellten Kunststoffpipetten in einer 4 cm breiten Zone auf DC - Alufolien (Kieselgel 60F 254, 20 x 20 cm, Schichtdicke 0,2 mm, Fa. Merck) im Abstand von 2 cm aufgetragen. An den gekennzeichneten Punkten (Abb.1) wurden als Indikatorsubstanzen jeweils 1 Mikroliter einer gesättigten Pyramidon - Coffeinlösung aufgetragen (50 mg Pyramidon und 100 mg Coffein in 10 ml 90 %igem Äthanol gelöst). Nach der DC im täglich neu angesetzten System Benzol / Aceton / Wasser (60:40:0,4 v/v) und Trocknung der Folien markierten wir die Indikatorsubstanzen im UV - Licht (254 nm) mit dem Bleistift. Zu einer durch den Mittelpunkt des Coffeinflecks gezogenen Geraden legten wir zwei Parallelen im Abstand von 0,5 cm (Richtung Lösungsmittelfront) und 1,0 cm (Richtung Startlinie). Wie Vergleichsuntersuchungen gezeigt haben, liegt die Aldosteronzone immer innerhalb der rechteckigen,

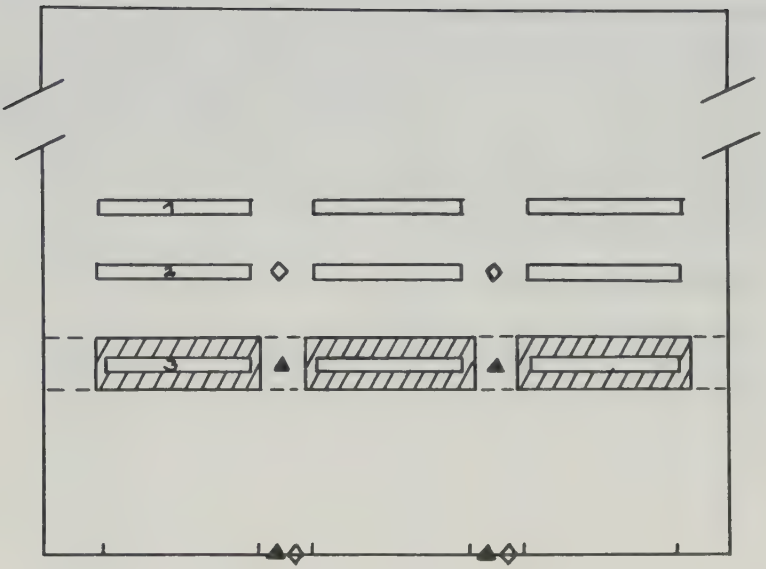


Abb.1: Schema der Trennung von Aldosteron:

DC - Alufolie nach Chromatographie zur Identifizierung: Aldosteron [3], Cortisol [2], Corticosteron [1] mit Hilfe der Indikatorsubstanzen Coffein ▲ und Pyramidon ◇ .

schraffierten Fläche (Abb.1). Das Kieselgel in diesem Bereich schabten wir sorgfältig ab, versetzten es mit 2,0 ml Äthylenglykol - Wasser (0,2 % Äthylenglykol), wobei das Aldosteron unter Schütteln eluiert wurde. Danach zentrifugierten wir die Kieselgelsuspension 15 Minuten lang bei 4000 U/min. Aus 0,5 ml des Überstandes wurde die Wiederfindungsrate des zugesetzten markierten Aldosterons bestimmt. Der Rest (Probenlösung) wurde bei 4 °C im Kühlschrank für den Radioimmunoassay (RIA) aufbewahrt.

2. Radioimmunoassay:

Die Zusammensetzung der Inkubationsansätze sowie der verwendeten Lösungen ist in Tab. III schematisch zusammengestellt. Als Inkubationsgläser verwendeten wir Polystyrolgläser (Höhe 55 mm, Ø 12 mm) der Fa. Sarstedt. Nach 24 - stündiger Inkubation bei 4 °C setzten wir 150 µl eines Kohle - Dextran - Gemisches zu, vortexten das Gemisch, ließen 10 Minuten stehen und zentrifugierten 10 Minuten bei 4000 U/min und 4 °C. Daraufhin wurden 500 µl des klaren Überstandes mit Eppendorf - Pipetten abgehoben und mit 10 ml Zählflüssigkeit (Rotiszint 22 der Fa. K. Roth KG) in verschließbare Plastikzählgläser (Fa. W. Zinser) vermischt. Die Aktivitätsmessung erfolgte in einem β- Zähler der Fa. Packard (Modell 3398). Die spezifische Bindung lag zwischen 55 % und 60 %, die unspezifische Bindung unter 3 %. Ein meßbarer Blankwert bei Verwendung von destilliertem Wasser oder von Puffer anstatt biologischer Proben konnte nicht gefunden werden.

Tabelle III (alle Zahlen in µl)

	zur Inkubation						nach Ink.
Glas	Beri-Globin-Borat-Puffer	Äthylen-glykol-H_2O	Proben-lösung	Aldosteron-standard-lösung	Anti-körper-Lösung	Radioaktivitäts-lösung	Kohle-Dextran-Gemisch
U	100	300	./.	./.	./.	100	150
A	./.	300	./.	./.	100	100	150
C	250	300	./.	./.	./.	100	./.
Stand.-lösung	./.	100	./.	200	100	100	150
Proben-lösung	./.	100	200	./.	100	100	150

1. Beriglobin - Borat - Puffer:
   0,05 molarer Boratpuffer, pH 8,0 und 0,1 % Gammablogulin (Behring Werke)
2. 0,2 %ige Äthylenglykol - H_2O
3. Aldosteron - Standardlösung:
   5 / 10 / 20 / 40 / 80 / 100 / 200 / 400 / pg Aldosteron (Fa. Merck) pro 0,1 ml 0,2 % Äthylenglykolwasser
4. Antikörperlösung:
   Schafantikörper (Prof. Vecsei, Heidelberg) in Beriglobin - Borat - Puffer, Titer 1:30 000
5. Radioaktivitätslösung:
   1,2,6,7-^{3}H-Aldosteron (Fa. NEN) in Beriglobin - Borat - Puffer, 4000 cpm/0,1 ml
6. Kohle - Dextran - Gemisch:
   1,563 g Charcoal activated (Fa. Sigma) und 93,75 mg Dextran T - 70 (Fa. Pharmacia) in 100 ml Beriglobin - Borat - Puffer

d) Bestimmung von K^+ - Konzentration im Plasma

K^+ wurde flammenphotometrisch mit dem Gerät "Beckman Klina Flame" im klinischen Routinelabor bestimmt.

C. E R G E B N I S S E

I. Aldosteron - Plasmaspiegel (Abb. 1 und 2)

Unter der Infusion mit 0,025 ± 0,006 µg/kg/min Fenoterol kam es bei allen untersuchten 9 Patientinnen zu einem signifikanten Abfall des Plasma - Aldosteronspiegels von 71,3 ± 11,32 ng/100 ml auf 40,1 ± 6,64 ng/100 ml ($p < 0{,}003$).

Die Analyse der Einzelergebnisse zeigte, daß die Spiegel nach 80 Minuten einheitlich im Mittel zwischen 43 % und 60 % des Ausgangswertes betrugen.
Bei 4 der untersuchten 9 Schwangeren konnte darüber hinaus der zeitliche Verlauf der Aldosteronplasmaspiegel 20', 40' und 60' nach Infusionsbeginn verfolgt werden. Dabei ergab sich, daß bei diesen 4 Patientinnen in der Zwischenphase die Aldosteronspiegel kein einheitliches Verhalten zeigten (s. Tabelle 1), jedoch auch bei ihnen nach 80 Minuten die Werte signifikant unter die Ausgangswerte abgefallen waren.

	vor	20	40	60	80
Pat. Be	121	140	145	86	76
Pat. Hi	70	61,5	31,6	37	40
Pat. Ob	58	75	69	67,5	51
Pat. En	9,6	3,9	6,7	5,1	8,6
Pat. Ga	70	--	--	--	36,5
Pat. De	91	--	--	--	22
Pat. Ko	106	--	--	--	57
Pat. Le	37,8	--	--	--	27,7
Pat. Eb	78,5	--	--	--	41,9

Tabelle 1: Aldosteronkonzentration (ng/100 ml) im Plasma bei 9 Patienten vor und unter Fenoterol - Infusion.

II. Cortisol - Plasmaspiegel (Abb. 1 und 2)

Wie bei den Aldosteronspiegeln fand sich für das Plasmacortisol am Ende der Infusionsbehandlung ebenfalls ein signifikanter Abfall von 26,98 $\pm$ 1,8 µg/100 ml auf 22,1 $\pm$ 2,28 µg/100 ml ($p < 0,01$).

Lediglich eine Patientin zeigte unter der Infusion einen geringfügigen Anstieg von 20,5 µg/100 ml auf 22,3 µg/100 ml, während die übrigen 8 Patientinnen einheitlich eine abfallende Tendenz aufwiesen. Die Abnahme betrug bei ihnen zwischen 18 % und 27,6 %.

Tabelle 2 zeigt die Verläufe des Plasmacortisols an 4 dieser Patientinnen von Beginn bis zum Ende der Infusionsbehandlung. Auch hier finden sich - ähnlich wie beim Aldosteron - keine einheitlichen Verläufe.

	vor	20	40	60	80
Pat. Be	24	21	23	18,2	22,4
Pat. Hi	20,5	22,8	22	20,8	22,3
Pat. Ob	21,5	18,1	15	16	14
Pat. En	36,2	34,2	23	24,2	33
Pat. Ga	31,3	--	--	--	23,9
Pat. De	30	--	--	--	23,8
Pat. Ko	30,8	--	--	--	29
Pat. Le	27	..	..	..	20
Pat. Eb	21,7	--	--	--	10,5

Tabelle 2: Cortisolkonzentration (µg/100 ml) im Plasma bei 9 Patienten vor und unter Fenoterol - Infusion.

III. Corticosteron - Plasmaspiegel (Abb. 1 und 2)

Das Verhalten des Corticosteronplasmaspiegels verläuft ähnlich zu der schon beschriebenen Veränderung der Cortisolplasmaspiegel. Nach Infusionsende mit 0,025 $\pm$ 0,006 µg/kg/min Fenoterol zeigte sich ein schwacher, jedoch signifikanter Abfall des Plasmacorticosteronspiegels von 8,25 $\pm$ 1,13 µg/100 ml auf 6,03 $\pm$ 1,10 µg/100 ml ($p < 0{,}002$).

Bei Betrachtung der Einzelergebnisse lag bei Patientin Be. ein unveränderter Wert 80 Minuten nach Infusionsbeginn vor. Bei den übrigen 8 Schwangeren zeigte sich eine Abnahme im Mittel von 32 %. Bei 3 Schwangeren stiegen die Werte 20 Minuten nach Infusionsbeginn zunächst an, um dann kontinuierlich abzusinken.

	vor	20	40	60	80
Pat. Be	9,7	10,4	9,7	9,3	10
Pat. Hi	11	12,4	11	9,3	7,5
Pat. Ob	6,1	7,8	5,7	5,9	4,1
Pat. En	3,1	2	1,4	1,4	2,2
Pat. Ga	4,8	--	--	--	1,5
Pat. De	10,5	--	--	--	8,0
Pat. Ko	6,2	--	--	--	4,5
Pat. Le	13,7	--	--	--	10,7
Pat. Eb	9,5	--	--	--	5,4

Tabelle 3: Corticosteronkonzentration (µg/100 ml) im Plasma bei 9 Patienten vor und unter Fenoterol - Infusion.

IV. Plasmakaliumspiegel (Abb.2)

Über den Untersuchungszeitraum von 80 Minuten fand sich unter der Infusion mit 0,025 $\pm$ 0,006 µg/kg/min Fenoterol bei allen 9 untersuchten Schwangeren eine einheitliche Abnahme der Serumkaliumkonzentration nach 80 Minuten von 20 %.
4,0 $\pm$ 0,5 mval/l vorher und 3,2 $\pm$ 0,5 mval/l nachher ($p < 0,001$).

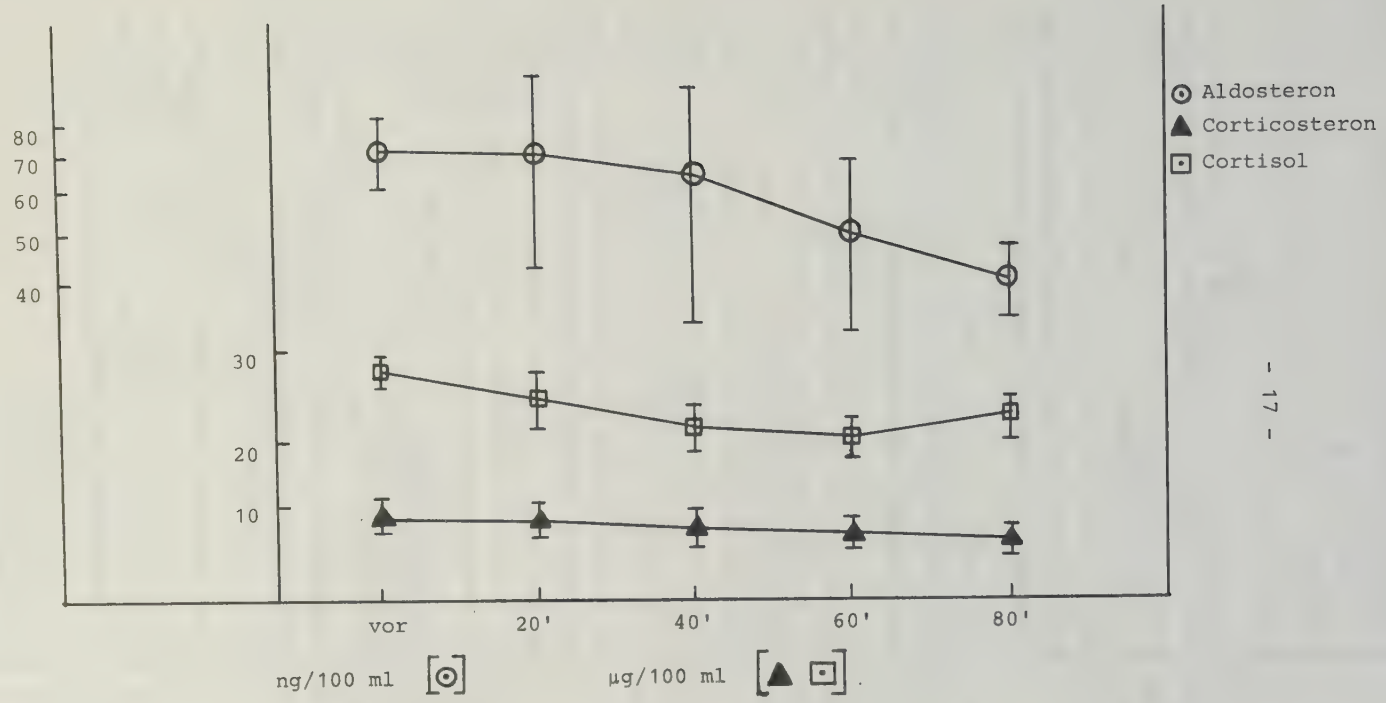


Abb.1: Verläufe der Plasma - Aldosteron - Corticosteron - und - Cortisol - Spiegel (M $\pm$ SEM) vor und 20', 40', 60', 80' nach Infusion bei 4 Patientinnen.

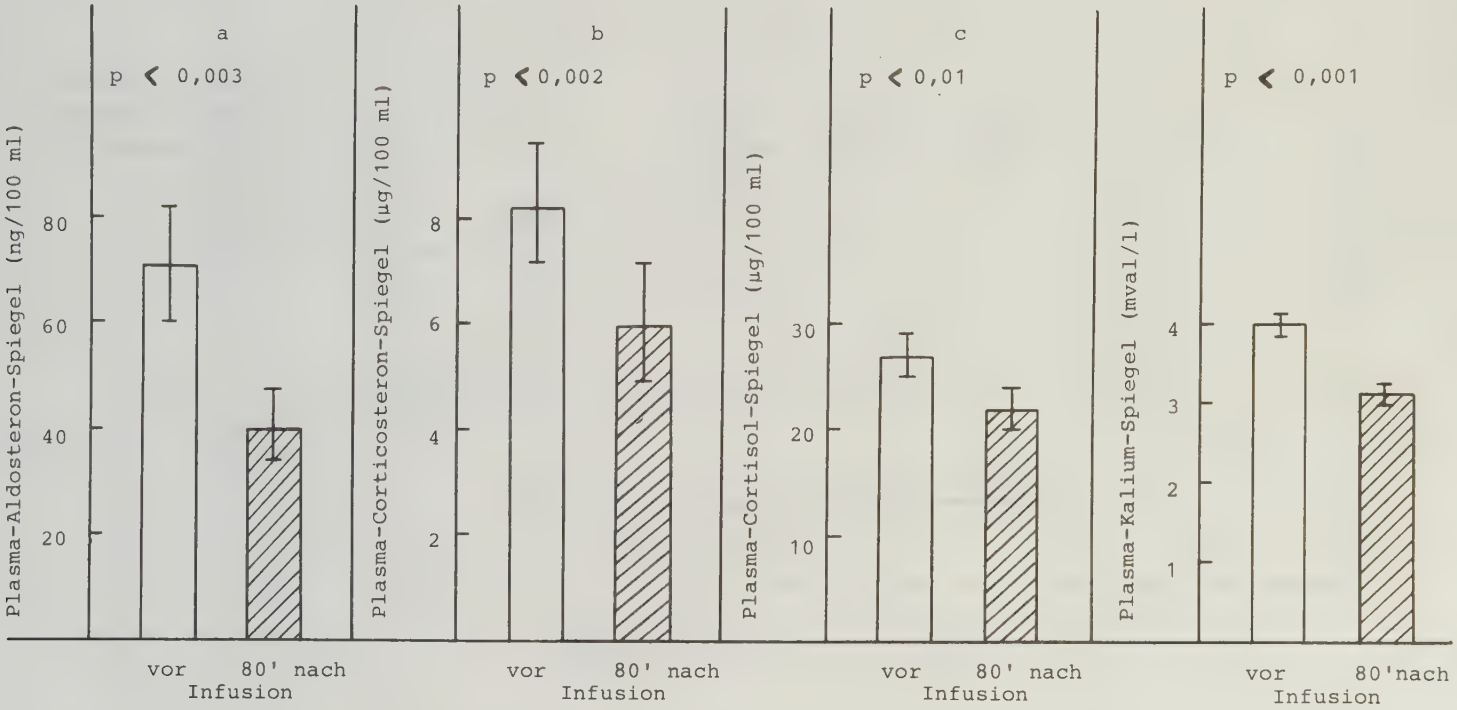


Abb.2: Mittelwerte ± SEM der Plasmaspiegel von Aldosteron (a) - Corticosteron (b) - Cortisol (c) und Kalium (d) vor Untersuchungsbeginn und 80 min nach. Fenoterol (Dosis: 0,025 ± 0,006 µg/kg/min (n = 9))

D. D I S K U S S I O N

Es ist bekannt, daß es unter einer tokolytischen Therapie mit Fenoterol, aber auch bei anderen β - mimetischen Substanzen, z.B. in der Asthma bronchiale Behandlung, zu einem Abfall des Serum - Kaliumspiegels kommt (40). Bei den eigenen Untersuchungen fiel das Serum - Kalium unter der Infusionsbehandlung nach 80 Minuten im Mittel um 20 % gegenüber dem Ausgangswert.

Änderungen des Serum - Kaliumspiegels können auf direktem Wege die Bildung von Steroidhormonen an der Nebenniere beeinflussen. Während im Experiment bei bisherigen Untersuchungen (1, 2, 3, 5, 10, 11, 14, 16, 27, 30, 31, 42) eine Erhöhung der Kaliumkonzentration im Nebennierenarterienblut oder im Inkubationsmedium bei Nierenschnitten einheitlich zu einer Erhöhung der Aldosteronbiosynthese in der Zona glomerulosa geführt haben, sind die Befunde auf die Cortisol- und Corticosteronbiosynthese an der Zona fasciculata nicht einheitlich. Aus experimentellen Untersuchungen geht hervor: Bei hypophysektomierten und nephrektomierten Hunden bewirkte eine KCL- oder K_2SO_4- Lösung, die in die arteriellen Gefäße isolierter Nebennieren infundiert wurde, eine Erhöhung der Aldosteron- und Corticosteronsekretion (8). Die Aldosteron- und Corticosteronproduktion von präparierten Rindernebennierenschnitten erhöhte sich proportional der Kalium - Konzentration im Inkubationsmedium, die zwischen 0 - 14,5 mEq/l verändert wurde (22).

K^+- Ionen können ihre Aktivität zum Aufbau der Nebennierenhormone bei der Ratte nur an der Zona glomerulosa ausüben. Einen Einfluß auf die Corticosteronbiosynthese in der Zona fasciculata bei dieser Spezies haben sie nicht (32).

Im Nebennierengewebe von Rindern vermochte Kalium die Aldosteron - und Corticosteronwerte zu erhöhen, nicht aber die von Cortisol in der Zona fasciculata (22). Im Gegensatz dazu wurde bei Versuchen an Nebennierenschnitten von

Hunden festgestellt, daß Kalium auch die Cortisolproduktion stimuliert (4).

Die Fenoterol - induzierte Hypokaliämie in unseren Versuchen und das parallele Verhalten der Aldosteron - Cortisol - und Corticosteron - Plasmaspiegel ist allerdings nur bedingt mit den vorerwähnten Befunden vergleichbar, da neben der adrenalen Sekretion die metabolische Clearance - Rate die Plasmakonzentration der Steroidhormone mitbestimmt.

Die Regulation der Aldosteronbiosynthese unter Fenoterol - Einfluß scheint aber auch beim Menschen bevorzugt auf Änderungen der K^+- Konzentration zu reagieren. Bei Parallelmessungen des Renin zeigte sich nämlich, daß eine Dissoziation innerhalb des Renin - Angiotensin - Aldosteron - Systems auftritt. So kam es bei diesen Patientinnen 80 Minuten nach Beginn der β_2- Stimulation nicht zu einem Anstieg der Plasma - Reninaktivität (vor 12,0 $\pm$ 8,7 nach 80 Min. Inf. 12,9 $\pm$ 6,2 ng/ml/h) (37). Trotz unveränderter Reninsekretion und hoher Angiotensinogenspiegel in der Schwangerschaft mit konsekutiv erhöhtem Angiotensin II (43) fällt Aldosteron signifikant ab. Dieser Befund ist insofern überraschend, da unter vielen Untersuchungsbedingungen Angiotensin II den stärksten Stimulator der Aldosteronbiosynthese darstellt (1, 3, 15, 17, 30, 39).

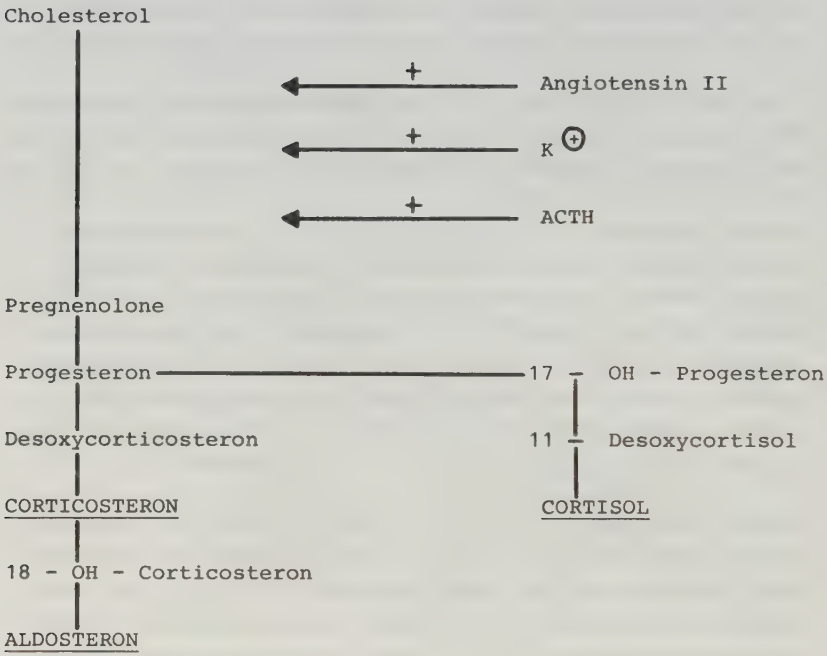
Unter der β_2- Stimulation ist demnach die Stimulation von Angiotensin II auf die Steroidbiosynthese offenbar völlig aufgehoben. Eine Kaliumabnahme selbst wirkt unter Normalbedingungen auf die Reninsekretion steigernd (9, 18, 24, 32, 42).

Bisherige Untersuchungsbefunde haben ergeben, daß das Kalium auf einer sehr frühen Stufe der Aldosteronbiosynthese angreift (4, 30) und die Bildung von Cholesterin zu Pregnenolon beeinflussen kann. Auch Angiotensin II greift auf einer sehr frühen Stufe an (30). Unter der Fenoterol - induzierten Plasma - Kaliumerniedrigung ist somit nach eige-

nen Befunden die Wirkung von Angiotensin II auf die Nebennierenrinde zumindest abgeschwächt, wenn nicht sogar völlig inhibiert. Inwieweit das β_2- Mimetikum die Wirkung von Angiotensin an den Hormonrezeptoren der Nebenniere selbst beeinflussen kann, ist bisher nicht untersucht.

Nach unseren Befunden ist eine Abnahme der Serum - Kalium - Konzentration auch mit einer Abnahme der Corticosteron - und Cortisol - Plasmaspiegel assoziiert. Zwar ist der Abfall dieser beiden Hormone unter Fenoterol wesentlich geringer, im Mittel für Cortisol 18 % und für Corticosteron 27 %, jedoch rechnerisch signifikant. Vorausgesetzt, daß die Plasmahormonspiegel die Syntheserate reflektieren, muß man annehmen, daß zumindest beim Menschen das Serum - Kalium auch die Biosynthese dieser beiden Hormone der Zona fasciculata beeinflussen kann, ein Befund, der seine tierexperimentelle Unterstützung durch die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen (8, 22, 29, 31, 32) erfährt.

Anhand dieser Befunde läßt sich jedoch nicht mit Sicherheit ausschließen, daß das β_2- Mimetikum Fenoterol die Hypophysen - Nebennierenachse selbst beeinflußt und zentral über eine verminderte ACTH - Sekretion die verminderte Bildung dieser drei Hormone bewirkt, zumal auch die Aldosteronbiosynthese zumindest teilweise auch durch ACTH reguliert wird (23, 33, 38). An eine zusätzliche Erklärungsmöglichkeit muß außerdem gedacht werden, nämlich, daß durch die Flüssigkeitszufuhr mit der Infusion von Fenoterol eine diskrete Hämodilution bewirkt wurde, so daß die Hormonspiegel von Cortisol und Corticosteron nur scheinbar gesenkt worden sind.



Schematische Darstellung der Aldosteron - Cortisol - und Corticosteronbiosynthese an der Ratte mit den Faktoren, die diese Regulierung beeinflussen (32).

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

An 9 nierengesunden Schwangeren, die kurz vor der Entbindung standen, wurde der Einfluß von Fenoterol (Dosis: 0,025 ± 0,006 µg/kg/min intravenös) auf das Verhalten von Plasma - Aldosteron, - Cortisol - und - Corticosteron untersucht. Die Bestimmung der Hormone erfolgte radioimmunologisch.

1.) Die Aldosteron - Plasma - Spiegel fielen bei allen 9 Patientinnen unter der Infusion nach 80 min signifikant von 71,3 ± 11,32 ng/100 ml auf 40,1 ± 6,64 ng/100 ml ab ($p < 0,003$).

2.) Die Cortisol - Plasma - Spiegel erniedrigten sich am Ende der Infusionsbehandlung von 26,98 ± 1,8 µg/100 ml auf 22,1 ± 2,28 µg/100 ml ($p < 0,01$).

3.) Der Corticosteron - Plasma - Spiegel zeigte nach Infusionsende einen leichten, jedoch ebenfalls signifikanten Abfall von 8,25 ± 1,13 µg/100 ml auf 6,03 ± 1,10 µg/100 ml ($p < 0,002$).

4.) Bei allen 9 untersuchten Schwangeren fand sich eine einheitliche Abnahme der Serum - Kalium - Konzentration nach 80 min von 20 % (4,0 ± 0,5 mval/l vorher und 3,2 ± 0,5 mval/l nachher, $p < 0,001$).

Die Regulation der Aldosteronbiosynthese unter der Infusionsbehandlung mit Fenoterol bei Schwangeren ist demnach bevorzugt kaliumabhängig. Weiterhin entwickelt sich eine Dissoziation des Renin - Angiotensin - Aldosteron - Systems, da trotz hoher Renin - Ausgangswerte und entsprechend erhöhten Angiotensin II - Spiegeln Aldosteron signifikant abfällt.
Die weniger ausgeprägte Abnahme der Corticosteron - und Cortisol - Plasmaspiegel läßt vermuten, daß das Serum - Kalium auch die Biosynthese dieser beiden Hormone beim Menschen beeinflussen kann.

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BLAIR-WEST, J.R., COGHLAN, J.P., DENTON, D.A. — Evidence against an Aldosterone feed-back mechanism within the adrenal gland. Acta endocr. (Kbh.) 41, 61 (1962)

2. BLAIR-WEST, J.R., BRODIE, A., COGHLAN, J.P., DENTON, D.A., WINTOUR, M., WRIGHT, R.D. — The control of aldosterone secretion. Recent Progr. Hormone Res. 19, 311 (1963)

3. BLAIR-WEST, J.R., BRODIE, A., COGHLAN, J.P., SCOGGINS, B.A., WINTOUR, E.M., WRIGHT, R.D. — The onset of effects ov ACTH, angiotensin II and raised plasma potassium concentration on the adrenal cortex. Steroids 15, 433 (1970 a)

4. BURWELL, L.R., DAVIS, W.W., BARTTER, F.C. — Studies on the loci of action of stimuli to the biogenesis of aldosterone. Proc.roy.Soc.Med. 62, 1254 (1969)

5. CANNON, P.J., AMES, R.P., LARAGH, J.H. — Relation between potassium balance and aldosterone secretion in normal subjects and in patients with hypertensive or renal tubular disease. J.clin.Invest. 45, 865 (1966)

6. CASTRO-TAVARES, J. — Effects of Isoprenaline and Phenylephrine on Plasma Potassium: Role of the Liver. Arch.int.Pharmacodyn. 218, 110 (1975)

7. DAVIS, J.O. — The control of aldosteron secretion. In: The Adrenal Cortex. Ed.: A.B. Eisenstein. Boston, Little, Brown u. Co. 1967, p. 203

8. DAVIS, J.Q., URQUHART, J., HIGGINS, J.T. Jr. — The effects of alterations of plasma sodium and potassium concentration on aldosterone secretion. J.clin.Invest. 42, 597 (1963)

9. DAVIS, W.W., NEWSOME, H.R., WRIGHT, L.D., HAMMOND, W.G., EASTON, J., BARTTER, F.C. — Bilateral adrenal hyperplasia as a cause of primary aldosterionism with hypertension hypokalemia and suppressed renin activity. Amer.J.Med. 42, 642 (1967)

10. DAVIS, W.W., CASPER, A.G.T., BARTTER, F.C. — Sites of action of sodium depletion on aldosterone biosynthesis in the dog. J.clin.Invest. 47, 1425 (1968)

11. DEANE, H.W., SHAW, J.H., GREEP, R.O. — The effect of altered sodium or potassium intake on the width and cytochemistry of the zona glomerulosa of the rat's adrenal cortex. Endocrinology 43, 133 (1948)

12. EISENSTEIN, A.B., HARTROFT, P.M. — Alterations in the rat adrenal cortex induced by sodium deficiency: steroid hormone secretion. Endocrinology 60, 634 (1957)

13. FUNDER, J.W., BLAIR-WEST, J.R., COGHLAN, J.P., DENTON, D.A., SCOGGINS, B.A., WRIGHT, R.D. — Effect of plasma K^+ on the secretion of aldosterone. Endocrinology 85, 381 (1969)

14. GANONG, W.F., BIGLIERI, E.G., MULROW, P.J.
Mechanismus regulating adrenocortical secretion of aldosterone and glucocorticoids.
Recent Progr.Hormone Res. 22, 381 (1966)

15. GENEST, J.
Angiotensin, aldosterone and human arterial hypertension.
Canad.med.Ass. 84, 403 (1961)

16. GREEP, R.O., DEANE, H.W.
Cytochemical evidence for the cessation of hormone production in the zona glomerulosa of the rat's adrenal cortex after prolonged treatment with desoxycorticosterone acetate.
Endocrinology 40, 417 (1947)

17. GROSS, F.
Renin und Hypertension, physiologische oder pathologische Wirkstoffe?
Klin.Wschr. 36, 693 (1958)

18. GROSS, F., BRUNNER, H., ZIEGLER, M.
Renin - angiotensin system, aldosterone, and sodium balance.
Recent Progr.Hormone Res. 21, 119 (1965)

19. HÄNZE, S., PIERACH, C.A. STARK, G.
Das Bartter Syndrom.
Vasale Angiotensin II Resistenz mit juxtaglomerulärer Zellhyperplasie und Hyperaldosteronismus.
DMW 90, 2043 (1965)

20. HUMPHREYS, M.H., FRIEDLER, R.M., EAREY, L.E.
Amer.J.Physiol. 219, 658 (1970)

21. JUNG, H., Zur Wirkung von α- und β- adrenergischen Substanzen am menschlichen Uterus und Nebenwirkungen auf Mutter und Kind. Geburtsh.u.Frauenheilk. 31 (1971) 11

22. KAPLAN, N.M. The biosynthesis of adrenal steroids: effects of angiotensin II, adrenocorticitropin, and potassium. J.clin.Invest. 44, 2029 (1965)

23. KARABOYAS, G.C., KORITZ, S.B. Identity of the site of action of 3' - 5' - adenosine monophosphate and adrenocorticotropic hormone in corticosteroidogenesis in rat adrenal and beef adrenal cortex slices. Biochemistry 4, 462 (1965)

24. LEE, T.C., BIGLIERI, E.G., van BRUNT, E.D., GANONG, W.F. Inhibition of aldosteron secretion by passive transfer of antirenin antibodies to dogs on a low sodium diet. Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 119, 315 (1965)

25. LIPPERT, T.H., KUBLI, F., RÜTTGERS, H. Die hyperglykämische Aktivität von Tokolytika. Klin.Wschr. 50 (1972) 119

26. MacFARLANE, W.V., KINNE, R., WALSMEY, C.M., SIEBERT, B.D., PETER, D. Nature (Lond.) 214, 979 (1967)

27. MARUSIC, E.T., MULROW, P.J. In vitro conversion of corticosterone -4-^{14}C to 18-hydroxycorticosterone by zona fasciculata-reticularis of beef adrenal. Endocrinology 80, 214 (1967)

28. MÜLLER, G. Einfache Technik zur Vermeidung von Blankwerten bei der radioimmunologischen Aldosteronbestimmung nach Dünnschichtchromatographie. J.Clin.Chem.Clin.Biochem. (in press)

29. MÜLLER, J., HUBER, R. Effects of sodium deficiency, potassium deficiency, and urema upon the steroidogenic response of rat adrenal tissue to serotonin, potassium ions, and adreocorticotropin. Endocrinology 85, 43 (1969)

30. MÜLLER, J. Aldosterone stimulation in vitro. Site of action of different aldosterone-stimulating substances on steroid biosynthesis. Acta endor. (Kbh.) 52, 515 (1966)

31. MÜLLER, J. Alterations of aldosterone biosynthesis by rat adrenal tissue due to increased intake of sodium and potassium. Acta endocr. (Kbh.) 58, 27 (1968)

32. MÜLLER, J. Regulation of aldosterone biosynthesis. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1971

33. MÜLLER, J., BAUMANN, K. Multifactorial regulation of final steps of aldosterone biosynthesis in the rat. J.Steroid Biochem. 5, 795 (1974)

34. PERLMUTT, J.H. Amer.J.Physiol. 200, 400 (1961)

35. RAYYIS, S.S., HORTON, R. — Effect of angiotensin II on adrenal and pituitary finction in man. J.Clin.Endocr. 32, 539 (1971)

36. SARTORIUS, O.W., ROBERTS, K. — Endocrinology 45, 273 (1949)

37. SCHEITZA, E., RODT, Ch., KORDS, H., MÜLLER, G., WERNZE, H. — Der Einfluß des Betamimetikums Fenoterol auf den renalen Transport von Wasser und Elektrolyten sowie auf Plasmarenin und Plasmaaldosteron bei Normalpersonen, Schwangeren und Urämiepatienten. Verhandl.Deutsche Gesellschaft für innere Medizin Bd. Nr.82, Teil II, 1529 (1976)

38. STONE, D., HECHTER, O. — Studies of ACTH action in perfused bovine adrenals: the site of action of ACTH in corticosteroidogenesis. Arch.Biochem. 51, 457 (1954)

39. TAIT, S.A.S., SCHULSTER, D., OKAMOTO, M., FLOOD, C., TAIT, J.F. — Production of steroids by in vitro superfusion of endocrine tissue. II. Steroid output from bisected whole, capsular and decapsulated adrenals of normal intact, hypophysectomized and hypophysectomized-nephrectomized rats as a function of time of superfusion. Endocrinology 86, 360 (1970)

40. UNBEHAUN, V., CONRAD, A., HELLER, S., WEBER, H. — In: Perinatale Medizin, Bd. IV (Hrsg. J.W. Dudenhausen, E. Saling) Stuttgart: Thieme 1973, S.373

41. VECSEI, P., GLENS, K.H.
Aldosteron - Radioimmunoassay (Grundlagen - Durchführung - Anwendung) Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1975

42. VEYRAT, R., BRUNNER, H.R., GRANDCHAMP, A., MÜLLER, A.F.
Inhibition of renin by potassium in man. (abstract) Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 119, 86 (1967)

43. WERNZE, H., SEKI, A.
Renin - Substrat-(Angiotensinogen-) Kozentration im maternen und fetalen Blut. Klin.Wschr. 50, 434-437 (1972)

Herrn Professor Dr. med. H. Wernze danke ich für die Überlassung des Themas, seine eingehende Anleitung zu wissenschaftlichem und experimentellem Arbeiten sowie seine freundliche Unterstützung bei allen anfallenden Problemen.

Herrn Professor Dr. med. A. Kühn danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. med. G. Müller für sein stetiges Interesse und seine Unterstützung am Fortgang dieser Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 14. Dezember 1948 wurde ich, Gerhard Proß, als dritter Sohn des Berg-Ingenieurs Wenzel Proß und seiner Ehefrau Margaretha in Hausham in Oberbayern geboren. 1949 zog unsere Familie nach Wanne-Eickel. Hier besuchte ich sechs Jahre die Volksschule. Von 1961 an war ich am humanistischen "Bischof-Neumann"-Gymnasium in Königstein im Taunus eingeschult. Am 6. Juni 1968 erwarb ich dort das Zeugnis der Reife.

Die Wartezeit bis zur Zulassung zum Studium der Zahnmedizin überbrückte ich mit einer zweijährigen Verpflichtung bei der Luftwaffe (Olt. d. Res.) und dem Studium der Biologie im Winter-Halbjahr 1968/69. Vom Wintersemester 1971/72 an studierte ich Zahnmedizin an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg, wo ich am 23. Februar 1973 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 28. Februar 1975 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Den klinischen Studienteil beendete ich am 11. April 1978 mit der zahnärztlichen Prüfung vor dem Prüfungsausschuß an der Universität Würzburg. Die Bestallung als Zahnarzt wurde mir am 14. April 1978 vom Bayerischen Staatsministerium des Innern erteilt.

Seit dem 1. Mai 1978 war ich als wissenschaftlicher Assistent an der Universitätsklinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in Würzburg angestellt. Seit Mai 1980 bin ich als Ausbildungsassistent in einer Zahnarztpraxis in Würzburg tätig.

Würzburg, den 8. August 1980

Gerhard Proß

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80